

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za metamizol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki.

Odbor PRAC na podlagi razpoložljivih podatkov o z zdravili povzročeni poškodbi jeter iz objavljenih primerov, niza primerov in spontanih poročil, vključno z nekaterimi primeri z verjetno vzročno povezavo in s poslabšanjem po ponovnem začetku zdravljenja, ter na podlagi verjetnega biološkega mehanizma meni, da je vzročna povezava med metamizolom in z zdravili povzročeno poškodbo jeter vsaj verjetna možnost. Zaključil je, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo metamizol.

Odbor PRAC je na podlagi pregleda farmakokinetičnih podatkov *in vitro/ex vivo*, posameznih primerov varnostnih poročil in svetovne znanstvene literature zaključil tudi, da uteženi kumulativni dokazi zadoščajo za podporo trditvi, da obstaja tveganje za farmakokinetično medsebojno delovanje metamizola in substratov CYP2B6 in CYP3A4 z encimsko indukcijo. Zato je treba medsebojno delovanje z bupropionom in ciklosporinom, ki je trenutno obravnavano v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo metamizol, razširiti na druge substrate CYP2B6 in CYP3A4 z dovolj dokumentiranimi primeri pomembno nižanih terapevtskih ravni in/ali neučinkovitosti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za metamizol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) metamizol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo metamizol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Z zdravilom povzročena poškodba jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z metamizolom, so poročali o primerih akutnega hepatitisa s prevladujočim hematoceličnim vzorcem, ki so se pojavili nekaj dni do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Znaki in simptomi vključujejo zvišane ravni jetrnih encimov v serumu, z zlatenico ali brez nje, pogosto v sklopu drugih preobčutljivostnih reakcij (npr. kožni izpuščaji, diskrazije krvi, povišana telesna temperatura in eozinofilija) ali v prisotnosti znakov avtoimunskega hepatitisa. Večina bolnikov je ob prekinitvi zdravljenja z metamizolom okrevala, kljub temu pa so v posameznih primerih poročali o napredovanju do akutne odpovedi jeter, ki je zahtevala presaditev jeter.

Mehanizem z metamizolom povzročene poškodbe jeter ni popolnoma pojasnjen, vendar podatki kažejo na imunsko-alergijski mehanizem.

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru simptomov, ki kažejo na poškodbo jeter, obvestijo zdravnika. Pri takih bolnikih je treba prekiniti zdravljenje z metamizolom in oceniti delovanje jeter.

Pri bolnikih z epizodo poškodbe jeter med zdravljenjem z metamizolom, pri katerih ni bil ugotovljen drug vzrok poškodbe jeter, se metamizol ne sme več uvesti.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.8

Organskemu sistemu „Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostostjo:

Z zdravilom povzročena poškodba jeter, vključno z akutnim hepatitisom, zlatenico in zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4)

Navodilo za uporabo

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <izmišljeno ime>

Opozorila in previdnostni ukrepi

Težave z jetri

Pri bolnikih, ki so jemali metamizol, so poročali o vnetju jeter, pri čemer so se simptomi pojavili v nekaj dneh do nekaj mesecih po začetku zdravljenja.

Prenehajte uporabljati zdravilo <izmišljeno ime> in se obrnite na zdravnika, če imate simptome težav z jetri, kot so siljenje na bruhanje (slabost ali bruhanje), povišana telesna temperatura, utrujenost, izguba apetita, temen urin, svetlo blato, porumenelost kože ali beločnic, srbenje, izpuščaji ali bolečina v zgornjem delu trebuha. Zdravnik bo preveril delovanje vaših jeter.

Zdravila <izmišljeno ime> ne smete jemati, če ste predhodno že jemali zdravila, ki vsebujejo metamizol, in ste imeli težave z jetri.

Poglavje 4. Možni neželeni učinki

Prenehajte uporabljati zdravilo <izmišljeno ime> in takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

siljenje na bruhanje (slabost ali bruhanje), povišana telesna temperatura, utrujenost, izguba apetita, temen urin, svetlo blato, porumenelost kože ali beločnic, srbenje, izpuščaji ali bolečina v zgornjem delu trebuha. To so lahko znaki bolezni jeter. Glejte tudi poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi.

[Seznam neželenih učinkov]

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

vnetje jeter, porumenelost kože in beločnic, zvišanje ravni jetrnih encimov v krvi.

Poglavje 4.5

Interakcije je treba spremeniti na naslednji način:

Farmakokinetična indukcija presnovnih encimov:

Metamizol **lahko inducira presnovne encime, vključno s CYP2B6 in CYP3A4.**

Sočasna uporaba metamizola in bupropiona, efavirenza, metadona, valproata, ciklosporina, takrolimusa ali sertralina lahko povzroči znižanje plazemskih koncentracij **teh zdravil z morebitnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti**. Zato je pri sočasni uporabi metamizola potrebna previdnost; **kot je primerno, je treba spremljati klinični odziv in/ali ravni zdravila.**

~~Metamizol lahko povzroča znižanje serumskih ravni ciklosporina, zato je treba ob sočasni uporabi metamizola spremljati koncentracije ciklosporina.~~

Navodilo za uporabo

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <izmišljeno ime>

Druga zdravila in zdravilo <izmišljeno ime>

- bupropion, zdravilo za zdravljenje depresije **ali kot pomoč pri prenehanju kajenja.**
- **efavirenz, zdravilo za zdravljenje HIV/aidsa.**
- **metadon, zdravilo za zdravljenje odvisnosti od nedovoljenih drog (t.i. opioidov).**
- **valproat, zdravilo za zdravljenje epilepsije ali bipolarni motnje.**
- **takrolimus, zdravilo za preprečevanje zavrnitve organov pri bolnikih s presadki.**
- **sertralin, zdravilo za zdravljenje depresije.**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh novembra 2020
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	27. december 2020
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	25. februar 2021